

REC'D 06 MAY 2004

WIPO PCT

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets



PCT/IB04/50446

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101018.4 ✓

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk

Anmeldung Nr:

Application no.: 03101018.4 ✓

Demande no:

Anmeldetag:

Date of filing: 15.04.03 ✓

Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards  
GmbH  
Steindamm 94  
20099 Hamburg  
ALLEMAGNE  
Koninklijke Philips Electronics N.V.  
Groenewoudseweg 1  
5621 BA Eindhoven  
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:

(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.

If no title is shown please refer to the description.

Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verfahren zur räumlich aufgelösten Ermittlung der Verteilung magnetischer  
Partikel in einem Untersuchungsbereich

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

A61B5/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC  
NL PT RO SE SI SK TR

## BESCHREIBUNG

### VERFAHREN ZUR RÄUMLICH AUFGELOSTEN ERMITTLUNG DER VERTEILUNG MAGNETISCHER PARTIKEL IN EINEM UNTERSUCHUNGSBEREICH

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von,  
5 insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen und/oder der Änderung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der räumlichen Auflösung bei der Bestimmung von, insbesondere physikalischen, chemischen  
10 und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen und/oder der Änderung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts.

Zur Bestimmung physikalischer, chemischer und biologischer Zustandsgrößen jedweder Art  
15 stehen dem Fachmann je nach Aufgabenstellung und zu untersuchendem Objekt vielfältigste direkte und indirekte Messmethoden zur Verfügung. Von besonderem Interesse sind dabei häufig solche Messverfahren, mit denen sich Zustandsparameter in Medien bestimmen lassen, die nicht unmittelbar einem Messinstrument oder einer Messsonde zugänglich sind. Geeignete Beispiele für eine indirekte Parameterbestimmung stellen die Verfolgung von Reaktionspara-  
20 metern wie Temperatur und Reaktionsfortgang bei chemischen Herstellverfahren mittels optischer Verfahren oder die Begutachtung der Qualität von Werkstoffteilen, zum Beispiel auf die Existenz von Rissen, mittels Ultraschall dar. Insbesondere bei der Untersuchung von lebendem Gewebe ist man häufig für die Bestimmung von zum Beispiel Temperatur, pH-Wert oder der Konzentration an bestimmten Inhaltsstoffen auf indirekte Messverfahren angewiesen.  
25 Derartige indirekte Messmethoden sind jedoch regelmäßig aufwendiger und mit einem größeren Messfehler behaftet als direkte Bestimmungsverfahren. Für mannigfaltige Herstellverfahren oder Erzeugnisse sucht man daher verstärkt nach Möglichkeiten, die zu unter-

suchenden Parameter sehr exakt zerstörungsfrei und auf indirekte Weise bestimmen zu können. Von besonderem Wert sind dabei diejenigen Messmethoden, mit denen sich Informationen über lokal eng begrenzte Bereiche eines Untersuchungsobjekts gezielt ermitteln lassen.

5

Ein Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung chemischer und physikalischer Zustände innerhalb eines tierischen oder menschlichen Körpers ist zum Beispiel der EP 0 95 124 A zu entnehmen. Danach können unter Verwendung der magnetischen Resonanzspektroskopie mit einem homogenen Konstantmagnetfeld und einem Hochfrequenzmagnetfeld aus den Parametern eines gemessenen Kernresonanzspektrums die Temperatur sowie der pH-Wert innerhalb ausgewählter Volumensegmente in einem Untersuchungsbereich ermittelt bzw. festgestellt werden.

In einer Ausgestaltung des Verfahrens gemäß EP 0 95 124 A werden zusätzlich zu einem homogenen Konstantmagnetfeld drei orthogonal verlaufende Gradientenfelder erzeugt, die zeitlich asynchron moduliert sind, wodurch ein lokales Magnetresonanzsignal nur im Schnittpunkt der drei Ebenen der Gradientenfelder erfasst wird. Diese Ausführungsform befindet sich in der Literatur als „Sensitive point“-Verfahren beschrieben (s.a. Hinshaw, J. Appl. Phys. 47 (1976), Seiten 3709 bis 3721). Ferner ist es gemäß EP 0 95 124 A möglich, Aussagen über die Temperatur und den pH-Wert in lebenden Objekten zu erhalten, indem man einem homogenen Magnetfeld ein Gradientenfeld derart überlagert, dass lediglich ein eng umgrenztes Volumen im Bereich des zu untersuchenden Messpunktes über eine hohe Homogenität und alle umliegenden Bereiche über eine erhebliche Inhomogenität verfügen. Dieses Verfahren ist in der Literatur als „FONAR“-Verfahren bekannt (s.a. Damadian, Physiol. Chem. Phys. 8 (1976), Seiten 61 bis 65). Nachteilig an dem in der EP 0 95 124 vorgestellten Messverfahren ist, dass es nicht ohne weiteres möglich ist, den lokal begrenzten Untersuchungsbereich zu verschieben bzw. wandern zu lassen, um z.B. zuverlässige Aussagen über einen, größeren zusammenhängenden Untersuchungsbereich machen zu können oder um örtliche Veränderungen des Untersuchungsobjekts zeitnah verfolgen zu können.

Der DE 37 51 918 T2 ist ein Verfahren zur Gewinnung eines In-Vivo-Bildes eines tierischen oder menschlichen Organs oder Gewebes mit Hilfe der Kernspinresonanztechnologie zu entnehmen, bei dem eine bildverbessernde Dosis eines Kernspintomographiekontrastmittels in  
5 Form eines auf bestimmte Weise herzustellenden superparamagnetischen Fluids eingesetzt wird. Über das magnetische Kontrastmittel sollen die magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes in der Weise beeinflusst werden, dass die eingestrahlten Protonen ein verbessertes Relaxationsverhalten zeigen. Dabei lassen superparamagnetische und ferromagnetische Substanzen durch Reduzierung von  $T_2$  das Magnetresonanzbild dunkler  
10 erscheinen. Geeignete Kontrastmittel für die Kernspintomographie erfordern allerdings regelmäßig eine äußerst stabile Lösung, um die Empfindlichkeit der Kernresonanzmessung wirksam erhöhen zu können. Die Stabilität geeigneter wässriger Fluide von superparamagnetischen Eisenoxiden wird jedoch häufig durch ein Verklumpen in Folge magnetischer Anziehungskräfte zwischen den Partikeln erheblich eingeschränkt. Die DE 37 51 918 T2 schlägt nun ein vier-  
15 stufiges Verfahren für die Herstellung eines stabilen superparamagnetischen Fluids aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen vor. Dieses Verfahren ist sehr zeit- und kostenintensiv und bietet sich daher nicht notwendigerweise für Standarduntersuchungen an. Zudem erfordert die Kernspintomographie den Einsatz sehr starker Magnetfelder mit einer hohen Homogenität. Hierfür wird üblicherweise auf supraleitende Spulen unter Verwendung einer Kühlung mit  
20 flüssigem Helium zurückgegriffen.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Ermittlung insbesondere lokal begrenzter Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich auf apparativ einfache und demgemäß kostengünstige sowie reproduzierbare und präzise Weise zugänglich  
25 zu machen, das zudem nicht mehr mit den Nachteilen der Messverfahren des Stands der Technik behaftet ist und eine verbesserte räumliche Auflösung liefert. Des weiteren lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur lokal begrenzten Ermittlung physikalischer, chemischer oder biologischer Zustandsgrößen bzw. Zustandsgrößenänderungen zur Verfügung zu stellen, das zur in-situ-Ermittlung dieser Zustandsgrößen



eingesetzt werden kann und die Untersuchung von Werkstoffen sowie von lebender Materie gestattet.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur räumlich aufgelösten Bestimmung von, insbesondere  
5 physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen  
und/oder der Änderung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen,  
Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungs-  
objekts durch Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung, Konzentration und/oder  
Anisotropie dieser magnetischen Partikel in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen  
10 desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von, insbesondere physikalischen, chemischen  
und/oder biologischen, Einflußgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den,  
insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Gegebenheiten in zumindest  
einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:

- a) Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des  
15 Untersuchungsbereichs in einem Zustand, der durch, insbesondere physikalische,  
chemische und/oder biologische, Einflußgrößen, die auf den Untersuchungsbereich  
einwirken, oder durch Gegebenheiten am Untersuchungsbereich irreversibel oder  
reversibel, insbesondere periodisch, veränderbar ist oder verändert wird,
- b) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen  
20 Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger  
magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke  
ergibt,
- c) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich,  
so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- 25 d) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten  
Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- e) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung,  
Konzentration und/oder permanente oder temporäre Anisotropie der magnetischen  
Partikel oder der Änderung dieser Parameter im Untersuchungsbereich.

Mit dem vorliegenden Verfahren wird insbesondere genutzt, dass sich das magnetische Antwortsignal in Abhängigkeit von der Konzentration, der Art, der Verteilung und der magnetischen Anisotropie im Untersuchungsbereich ändert. Unter Anisotropie soll vorliegend sowohl  
5 eine Form- oder Kristallanisotropie als auch eine effektive Anisotropie verstanden werden. Dabei stellt die effektive Anisotropie eine aus der Form- Anisotropie und aus der mittleren Kristall- Anisotropie resultierende Anisotropie dar.

Demgemäß kann in einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen  
10 sein, dass man diejenigen Gegebenheiten oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich und/oder äußeren Einflußgrößen erfaßt, bei denen sich die Verteilung und/oder die Anisotropie der magnetischen Partikel in zumindest einem Teil des Untersuchungsbereichs ändert bzw. ändern.

15 Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn die magnetischen Partikel in dem Zustand gemäß Schritt a) im wesentlichen eine einheitliche Form aufweisen, insbesondere eine runde Form und/oder eine solche Form, dass die magnetischen Partikel aus magnetischer Sicht keine Vorzugsrichtung aufweisen. Derartige magnetische Partikel erzeugen, wenn in einem Untersuchungsbereich verteilt, in dem Gradientenfeld gemäß dem erfindungsgemäßen  
20 Verfahren eine charakteristische Magnetisierungskennlinie. Wird die vorhergehend beschriebene Form aufgehoben, resultiert daraus eine veränderte Magnetisierungskennlinie. Diese Abweichung von einer Form ohne Vorzugsrichtung kann mit hoher Empfindlichkeit mit dem erfindungsgemäßen Verfahren nachgewiesen werden.

25 Demgemäß ist in einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen, dass die magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich enzymatisch abgebaut oder metabolisiert werden. Es ist bekannt, dass magnetische Partikel auf der Basis von Eisenoxiden, die z.B. als Kontrastmittel in der Kernspintomographie zum Einsatz kommen, im Organismus metabolisiert bzw. von Enzymen abgebaut werden. Demgemäß hat es nicht an Versuchen gefehlt, diesen

Abbau, z.B. durch geeignete Beschichtungen, zu unterbinden, um zu längeren Messzeiten zu gelangen. Vorliegend werden die eingesetzten magnetischen Partikel gezielt dazu genutzt, den Metabolismus, lokal begrenzt, zu untersuchen. Dabei gewährleistet das erfindungsgemäße Verfahren eine Empfindlichkeit, die ausreicht, Änderungen in der Anisotropie der eingesetzten magnetischen Partikel zu verfolgen. Vorteilhafterweise führt man zu Beginn einer Untersuchung Partikel ein, die über einen einheitlichen Grad an Anisotropie verfügen.

Gemäß einem weiteren Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann der Untersuchungsbereich in der Weise mit Schall beaufschlagt wird, dass Magnetostriktion bei zumindest einem Teil der magnetischen Partikel eintritt. Magnetostriktion führt bei den mit geeignetem Schall beaufschlagten magnetischen Partikeln zu einer Streckung und Scherung derselben und damit auch zu einer temporären Änderung der Kristallanisotropie. Dieses kann dazu genutzt werden, die räumliche Auflösung bei der Bildwiedergabe des Untersuchungsbereichs erheblich zu verbessern.

Demgemäß läßt sich die räumliche Auflösung bei der Bildwiedergabe des Untersuchungsbereichs dadurch erheblich verbessern, dass die permanente oder temporäre Änderung der Anisotropie, insbesondere der effektiven Anisotropie, der magnetischen Partikel erfasst wird.

Demgemäß kann ferner erfindungsgemäß vorgesehen sein, dass die im Untersuchungsbereich ermittelte Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der permanenten oder temporären Anisotropie der magnetischen Partikel mit einem lokalen Konzentrations-, Temperatur-, Schalldruck- und/oder einem lokalen pH-Wert und/oder der An- oder Abwesenheit eines oder mehrerer Enzyme korreliert wird. Beispielsweise ändert sich die Anisotropie eines magnetischen Partikels, wenn dieser durch äußere Einwirkung vollständig oder teilweise zerstört oder metabolisiert wird.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren vorgeschlagen zur Verbesserung der Auflösung bei der Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer



Partikel in einem Untersuchungsbereich, umfassend die Schritte:

- a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke  
5 ergibt,
- b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- c) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und  
10 d) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der Signale im Untersuchungsbereich,  
wobei ein hochfrequentes Feld in den Untersuchungsbereich eingestrahlt wird, so dass sich die Temperatur des Spinsystems der magnetischen Partikel erhöht.
- 15 Als besonders geeignet hat sich erwiesen, wenn ein hochfrequentes Feld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 100 kHz bis etwa 100 GHz, vorzugsweise von etwa 10 MHz bis etwa 200 MHz eingestrahlt wird. Demnach umfassen hochfrequente Felder im Sinne der vorliegenden Erfindung auch Frequenzen im Bereich von 10 bis 100 MHz.
- 20 Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt den Effekt, dass magnetische Partikel ihre Eigenschaften verändern, wenn sie dicht gedrängt vorliegen. Durch Modifikation der Umgebung der Partikel kann gezielt eine Entfernungsveränderung unter den Partikeln und/oder eine Änderung der freien Beweglichkeit dieser Partikel herbei geführt werden.
- 25 Das erfindungsgemäße Verfahren macht dabei im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser Anordnung wird hiernit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein

5 räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren

10 Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs

15 ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter, dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ableiten.

20 Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw. zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche

25 Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden, mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber mindestens eine gesonderte Spule benutzt.

Geht die Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche z.B. mittels eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes vonstatten, wird in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal induziert. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig gestalten, als die im Untersuchungsbereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig  
5 wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses läßt sich jedoch dadurch vermeiden, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband auf den Untersuchungsbereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das  
10 höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich infolge der Nicht-linearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliche  
15 Magnetfeld dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste Frequenzband nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschwingung. Hingegen enthält das zweite Frequenzband neben dieser Grundschwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen Grundschwingung, die zur Auswertung herangezogen werden können.

20

Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses  
25 Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Untersuchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht

gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der Sättigung.

5 Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-Spulenordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf  
10 diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.

Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits  
15 zur Erzeugung des Magnetfelds im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulenordnung entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden.

20 Die Amplitude der in der Spulenordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller sich die Position des Feld-Nullpunkt im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert. Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen,  
25 dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Untersuchungsbereichs zu verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist, um Signale mit einer ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich langsam und  
30 mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell und mit



niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unterschiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Feldänderungen so schnell sein können (z.B.  $>20$  kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen. Dabei  
5 kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern verläuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist ebenfalls eine Anordnung mit  
10 einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von dem der Spulenanordnung induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in dem die Magnetisierung von dem nicht  
15 gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht, nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt, dass ein z.B. ein zeitlich sinusförmig verlaufendes Magnetfeld mit der Frequenz  $f$  im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich veränderliche Induktion mit der Frequenz  $f$  (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der Frequenz  $f$  (Oberwellen bzw. höhere Harmonische) hervorruft. Die Auswertung der Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur  
20 Verschiebung des feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die Auswertung hat.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung  
25 gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen.



Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter Konzentrationsangaben, Temperatur, Druck oder pH-Wert mit hoher

5 Genauigkeit und Auflösung bestimmen.

Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

10

Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Minstdipolmoment verfügen. Der Begriff magnetische Partikel im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt auch magnetisierbare

15 Partikel.

Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipol-Moment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung möglichst große

20  
25 Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, das mittels Neel-

Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass  
5 sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), Maghämmit ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) und/oder nichtstöchiometrische  
10 magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, insbesondere wenn eine schnelle, auf die Neel-Rotation zurückgehende Ummagnetisierung gewünscht ist, dass die Monodomänenpartikel eine niedrige effektive Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-  
15 Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden. Im vorgenannten Fall erfordert eine Änderung der Magnetisierungsrichtung keine Drehung der Partikel. Alternativ können auch Monodomänenpartikel mit hoher effektiver Anisotropie verwendet werden, wenn angestrebt wird, dass die Ummagnetisierung bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation erfolgen soll. Vor allem  
20 solche Partikel, deren Ummagnetisierung sowohl auf Neel-Rotation als auch auf Brown'scher-Rotation beruht, eignen sich insbesondere für Viskositätsmessungen.

Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr-  
25 bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann. Geeigneterweise verfügen derartige Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung haben den Vorteil, dass sie beliebig geformt sein können, um im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden zu können. Weisen sie eine asymmetrische äußere Form auf, eignen sie sich insbesondere auch für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsgebiet. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung sind vorteilhafterweise derart zu gestalten, dass der Entmagnetisierungsfaktor klein wird. Hierbei kommen sowohl symmetrische als auch asymmetrische Formen in Betracht. Beispielsweise kann ein weichmagnetischer Wirkstoff mit hoher Sättigungsmagnetisierung als dünne Beschichtung auf einer Kugel oder einem Würfel, die selber nicht magnetisierbar sind, aufgebracht sein. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische Form, z.B. in Form von Platten oder Nadel haben, können wiederum für Viskositätsmessungen herangezogen werden.

Demnach eignen sich insbesondere Monodomänenpartikel, deren Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche-Rotation erfolgt, sowie weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner oder großer Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische äußere Form aufweisen, für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsbereich.

Wie bereits ausgeführt, umfassen die magnetischen Partikel ebenfalls solche Partikel mit einem nicht magnetischen Kern und einer Beschichtung aus einem magnetischen Material. Des weiteren kommen somit grundsätzlich solche magnetischen Partikel in Betracht, die über eine niedrige effektive Anisotropie, wie auch solche, die über eine hohe effektive Anisotropie verfügen. Bei Halbhartmagneten sowie insbesondere Hartmagneten ist regelmäßig eine hohe Koerzitivkraft  $H_c$  erforderlich, um die Magnetisierung auf Null zu bringen. Geeignete hartmagnetische Werkstoffe umfassen Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ( $\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$ ).

- Der vorliegenden Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass sich sehr genaue Angaben über ein Untersuchungsgebiet machen lassen, wenn man die Anisotropie von magnetischen Partikeln bzw. deren Änderung bzw. den Einfluß der Anisotropieänderung auf die für ein Untersuchungsgebiet charakteristische Magnetisierungskernlinie in Betracht zieht.
- 5 Auf diese Weise kann eine verbesserte Auflösung bei der Ermittlung der räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich erhalten werden, wodurch sich z.B. enzymatischer Abbau der Partikel oder Metabolisierungsprozesse mit hoher Empfindlichkeit verfolgen lassen. Des weiteren ist überraschend gefunden worden, dass sich die Auflösung ebenfalls dadurch erheblich verbessern lässt, dass man über die Einstrahlung eines
- 10 hochfrequenten Feldes, die Spintemperatur der Spinsysteme der magnetischen Partikel erhöht. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere dann, wenn magnetische Partikel zum Einsatz kommen, die nicht völlig rund sind und/oder eine Form haben, die eine magnetische Vorzugsrichtung aufweist. Des weiteren erhält man eine verbesserte Auflösung mittels Magnetostriktion, welche auf die Einwirkung von Schall auf die eingesetzten magnetischen
- 15 Partikel zurückgeht.

Die in der voranstehenden Beschreibung sowie den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebige Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur räumlich aufgelösten Ermittlung der Verteilung magnetischer Partikel, insbesondere zur Bestimmung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen und/oder der Änderung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, durch Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung, Konzentration und/oder Anisotropie dieser magnetischen Partikel in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Einflußgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:
- 5
- 10
- 15
- 20
- a) Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem Zustand, der durch, insbesondere physikalische, chemische und/oder biologische, Einflußgrößen, die auf den Untersuchungsbereich einwirken, oder durch Gegebenheiten am Untersuchungsbereich irreversibel oder reversibel, insbesondere periodisch, veränderbar ist oder verändert wird,
  - b) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,



- c) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- d) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- e) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung, Konzentration und/oder permanente oder temporäre Anisotropie der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man diejenigen Gegebenheiten oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich und/oder äußeren Einflußgrößen erfaßt, bei denen sich die Verteilung und/oder die Anisotropie der magnetischen Partikel in zumindest einem Teil  
15 des Untersuchungsbereichs ändert bzw. ändern.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die magnetischen Partikel in dem Zustand gemäß Schritt a) im wesentlichen die  
20 gleiche Form, insbesondere eine runde äußere Form und/oder eine solche Form, dass die magnetischen Partikel aus magnetischer Sicht keine Vorzugsrichtung aufweisen aufweisen.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
25 dadurch gekennzeichnet,  
dass die magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich enzymatisch abgebaut oder metabolisiert werden.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass der Untersuchungsbereich in der Weise mit Schall beaufschlagt wird, dass  
Magnetostriktion bei zumindest einem Teil der magnetischen Partikel eintritt.
- 5
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die permanente oder temporäre Änderung der Anisotropie, insbesondere der  
effektiven Anisotropie, der magnetischen Partikel erfasst wird.
- 10
7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die im Untersuchungsbereich ermittelte Änderung der räumlichen Verteilung  
und/oder der permanenten oder temporären Anisotropie der magnetischen Partikel  
mit einem lokalen Konzentrations-, Temperatur-, Schalldruck- und/oder einem  
15 lokalen pH-Wert und/oder der An- oder Abwesenheit eines oder mehrerer Enzyme  
korreliert wird.
8. Verfahren zur Verbesserung der Auflösung bei der Ermittlung der räumlichen  
20 Verteilung magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich mit den Schritten,  
a) Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der  
magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster  
Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit  
höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 25 b) Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem  
Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich  
ändert,

- c) Erfassung von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- d) Auswertung der Signale zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der Signale im Untersuchungsbereich,
- 5 dadurch gekennzeichnet, dass ein hochfrequentes Feld in den Untersuchungsbereich eingestrahlt wird, so dass sich die Temperatur des Spinsystems der magnetischen Partikel erhöht.
9. Verfahren nach Anspruch 8,
- 10 dadurch gekennzeichnet,
- dass ein hochfrequentes Feld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 100 kHz bis etwa 100 GHz eingestrahlt wird.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
- 15 dadurch gekennzeichnet,
- dass der magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, der mittels Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'sche Rotation erfolgt.
- 20 11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
- dadurch gekennzeichnet,
- dass der magnetische Partikel ein hart- oder weichmagnetischer Multi- oder Monodomänenpartikel ist.
- 25 12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
- dadurch gekennzeichnet,
- dass die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe umfassen.

13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,

dass die hartmagnetische Werkstoffe Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen  
sowie Bariumferrit ( $\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$ ) umfassen.

ZUSAMMENFASSUNG**VERFAHREN ZUR RÄUMLICH AUFGELOSTEN ERMITTLUNG DER VERTEILUNG  
MAGNETISCHER PARTIKEL IN EINEM UNTERSUCHUNGSBEREICH**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur verbesserten räumlich aufgelösten Ermittlung  
5 der Verteilung magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich, wobei die Veränderung der  
räumlichen Verteilung, der Konzentration und/oder der Anisotropie dieser magnetischen Partikel  
in dem Untersuchungsbereich überwacht wird. Eine verbesserte Auflösung lässt sich des weiteren  
mittels Magnetostriktion sowie dadurch erhalten, dass die Spinsysteme der magnetischen Partikel  
durch Wechselwirkung mit einem hochfrequentem Feld eine höhere Spintemperatur einnehmen.



PCT/IB2004/050446



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**